

CONTROVERSIAS / *Controversies*

CONTROVERSIA SOBRE LOS NIVELES ADECUADOS DE VITAMINA D PARA LA SALUD ÓSEA PROPUESTOS POR EL INSTITUTO DE MEDICINA DE LOS ESTADOS UNIDOS Y LA COMUNIDAD MÉDICA INTERNACIONAL

Silvina R. Mastaglia^{1*}, Dana Z. Watson^{1**}, Beatriz Oliveri^{1*}

*1 Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA. *Investigador del Consejo Nacional de Ciencia y Técnica (CONICET) ** Becaria de la Fundación de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FOEMO).*

Resumen

La vitamina D es esencial para la mineralización del esqueleto y el mantenimiento de la masa ósea. El Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM) realizó recientemente una revisión de las Recomendaciones Dietéticas Admitidas o más comúnmente denominadas por su nomenclatura en inglés como RDA (*Recommended Dietary Allowance*) para mantener las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25OHD) en 20 ng/ml. Dicho valor es considerado por el comité de expertos del IOM como óptimo para mantener la masa ósea, alcanzar una adecuada absorción intestinal de calcio y prevenir la osteomalacia. Las recomendaciones realizadas por el IOM dieron lugar a una importante controversia. La Comunidad Médica Internacional (CMI) especializada en vitamina D considera que la postura del IOM es conservadora ya que estudios epidemiológicos y clínicos muestran que, para mantener una adecuada

salud ósea, los niveles de 25OHD deberían ser superiores a 30 ng/ml.

Palabras clave: vitamina D, recomendaciones dietéticas alimentarias, IOM.

Summary

CONTROVERSY REFERRED TO THE ADEQUATE VITAMIN D LEVELS CONCERNING BONE HEALTH PROPOSED BY INSTITUTE OF MEDICINE AND THE INTERNATIONAL MEDICAL COMMUNITY.

Vitamin D is essential for skeletal mineralization and maintenance of bone mass. The Institute of Medicine (IOM) recently revised the recommended dietary allowances (RDA) for vitamin D, to maintain serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) of 20 ng/ml. These values were considered by the IOM committee appropriate to maintain bone mass, achieve

* Dirección postal: Avenida Córdoba 2351, Piso 8. Buenos Aires.
Correo electrónico: silvinamastaglia@hotmail.com



adequate intestinal absorption of calcium and avoid osteomalacia. However, these results addressed an important controversy in the International Medical Community (IMC,) especially in the group of experts in vitamin D. IMC argues that IOM has a conservative perspective about desirable levels of 25OHD (20 ng/ml). Epidemiologic and clinical trials showed that the 25OHD levels would be above 30 ng/ml to maintain adequate bone health.

Key words: vitamin D, recommended dietary allowances, IOM.

Introducción

La National Academy of Sciences (NAS) es un órgano asesor científico del gobierno de los Estados Unidos. El Institute of Medicine (IOM) es una división de la NAS, al cual recientemente los gobiernos de Estados Unidos y Canadá encomendaron una revisión de la evidencia disponible con el fin de reevaluar las guías nutricionales para vitamina D y calcio. Los resultados de tal revisión fueron publicadas el 30 de noviembre de 2010 (www.iom.edu/vitamind).¹ Para el panel de expertos del IOM, la Recomendación Dietética Admitida o más comúnmente denominada por su nomenclatura en inglés como RDA (Recommended Dietary Allowance) es definida como la ingesta que cubre las necesidades de $\geq 97,5\%$ de la población; siendo el rango de ingesta de calcio de 700 a 1.300 mg/día para todos los grupos etarios. La RDA de vitamina D es de 600 UI/día para sujetos de 1-70 años y 800 UI/día para sujetos >70 años, lo cual correspondería a concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D (25OHD) de 20 ng/ml (Tabla 1). El panel de expertos del IOM considera que los valores superiores a estos no estarían asociados a mayores beneficios para la salud ósea, además de observar que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D ha sido sobrestimada en los Estados Unidos. Estos resultados generaron en la comunidad médica, responsable de mantener la salud

ósea de sus pacientes, importantes dilemas: ¿cuál sería el nivel deseable de 25OHD para mantener una adecuada salud ósea?; ¿estos niveles podrían ser alcanzados con una modesta suplementación de vitamina D?; ¿cuál sería la estrategia médica, en términos de suplementación de vitamina D, más segura, eficaz y económica para el paciente?

Este artículo tiene como objetivo revisar las diferentes posiciones y sus fundamentos, tanto del IOM como de la Comunidad Médica Internacional (CMI), fundamentalmente expertos en vitamina D que emitieron opiniones personales y aquellos convocados por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos.²

Se detallan a continuación la posición del IOM y la CMI en los aspectos: salud ósea y niveles adecuados de 25OHD en adultos y ancianos, absorción de calcio, supresión de los niveles de hormona paratiroidea (PTH), reducción del riesgo de caídas y fracturas, disminución de masa ósea y densidad mineral ósea.

PRINCIPALES DISCREPANCIAS

Salud ósea en adultos y ancianos

Posición del IOM: la revisión de la evidencia científica no mostró beneficios adicionales con niveles séricos superiores a 20 ng/ml observándose una meseta de los efectos de vitamina D entre los niveles de 12-16 ng/ml en términos de salud ósea reproducido aquí en la figura 1. No se observaron ventajas sobre densidad mineral ósea (DMO), absorción de calcio, supresión de niveles de PTH y reducción del riesgo de caídas y fracturas con niveles séricos de 25OHD mayores de 30 ng/ml. Aquellos sujetos con osteoporosis, insuficiencia renal crónica, falla hepática, síndrome de mala absorción, obesidad y embarazo y lactancia no fueron específicamente considerados en la revisión realizada por el IOM ya que el desti-

Tabla 1. Recomendación Dietética Admitida (RDA) según el IOM (2011)

Requerimientos de vitamina D según grupo etario: IDR			
Grupo etario (edad), hombre(H)/mujer(M)	RDA Vitamina D: UI/día (ingesta que cubre los requerimientos de ≥97,5% de la población)	Niveles séricos de 25OHD (ng/ml) correspondientes a la RDA ^b	Nivel superior de ingesta tolerable; ^a UI/día
1-3 años (H + M)	600	20	2.500
4-8 años (H + M)	600	20	3.000
9-13 años (H + M)	600	20	4.000
14-18 años (H + M)	600	20	4.000
19-30 años (H + M)	600	20	4.000
31-50 años (H + M)	600	20	4.000
51-70 años (H)	600	20	4.000
51-70 años (M)	600	20	4.000
71 + años (H + M)	800	20	4.000
Embarazo y lactancia (M)			
14-18 años	600	20	4.000
19-50 años	600	20	4.000
Niños			
0-6 meses (H + M)	400 ^c	20	1.000
6-12 meses (H + M)	400 ^c	20	1.500

^aNivel superior de ingesta tolerable: nivel por sobre el cual hay riesgo de efectos adversos. El nivel superior de ingesta tolerable no es la meta de ingesta para lograr (no hay evidencia suficiente de mayores beneficios en niveles superiores por encima de la RDA).

^bMediciones de 25OHD sérica correspondientes a la RDA que cubre los requerimientos de ≥97,5% de la población.

^cRefleja un valor de referencia de ingesta adecuada; las RDA no han sido establecidas para niños de 0-12 meses.

natorio final de las recomendaciones de dicho organismo fue la población general.³

Posición de la CMI: los expertos del IOM efectuaron una revisión con una aproximación sistemática basada en la evidencia, pero no tomaron en consideración algunas bases de datos relevantes como Embase y artículos escritos en lengua no inglesa, entre otros.

Disminución de masa ósea y densidad mineral ósea

Densidad mineral ósea⁴

Como se muestra en la figura 1, la relación entre niveles de 25OHD y DMO alcanza su máximo nivel con concentraciones menores de 20 ng/ml, tal como fue establecido por el IOM. Sin embargo, los datos sobre los cuales este se

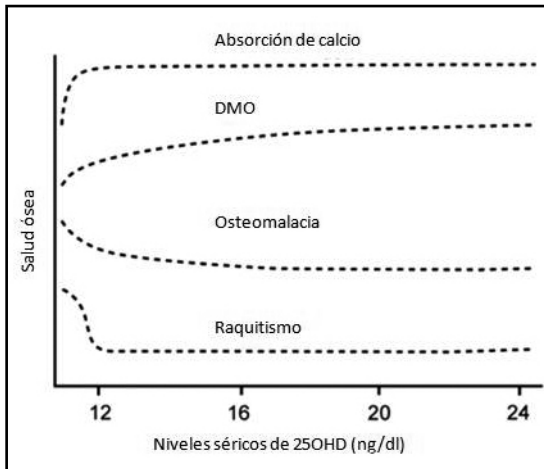


Figura 1. El gráfico conceptualiza los efectos de la exposición de vitamina D sobre la salud ósea: absorción de calcio, densidad mineral ósea (DMO) y prevención de osteomalacia/raquitismo. Modificada de ref. 1.

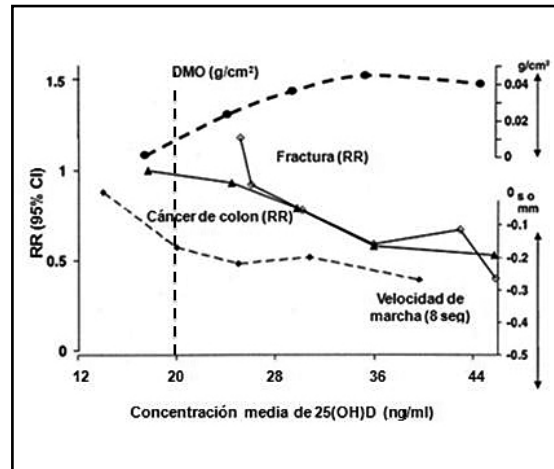


Figura 2. El gráfico representa la relación entre la concentración sérica de 25(OH)D (ng/ml) y su efecto en la salud. Las líneas sólidas representan el riesgo relativo (RR) para cáncer de colon y fracturas. Las líneas punteadas representan la curva de densidad mineral ósea (DMO) y velocidad de marcha. Modificada de ref. 31.

basó para la realización del gráfico no se especifican en su reporte, sino que se refiere como un modelo conceptual final luego de completar la revisión sistemática. Cranney y col. comunicaron que la asociación entre niveles de 25OHD y DMO alcanza la meseta en concentraciones de 36-40 ng/ml en una población de adultos mayores caucásicos.⁵ En el documento del IOM se muestran los datos correspondientes a 13 estudios (Apéndice C, Tabla 8), cuyo tamaño de muestra poblacional total es menor ($n=3.304$) comparada con otros publicados en la literatura internacional no considerada por el comité de expertos del IOM, lo cual le restaría poder estadístico, y vuelve inconsistentes las conclusiones alcanzadas. Bischoff-Ferrari y col. comunicaron los resultados correspondientes a 13.432 sujetos (NHANES), una muestra poblacional 4 veces mayor que el número total de sujetos de los 13 estudios que el comité del IOM tomó en consideración. La conclusión de los autores considera que niveles de 25OHD mayores de 20-30 ng/ml serían beneficiosos para lograr valores adecuados de DMO, concepto graficado en la figura 2.⁶

Osteomalacia

En la figura 1, la línea que representa la relación entre 25OHD y el riesgo de desarrollar osteomalacia es inconsistente con los datos histomorfométricos publicados recientemente por Priemel y col.⁷ De aquellos sujetos con niveles de 25OHD en el rango de 20-30 ng/ml, el 18 al 39% presentaban un patrón de osteomalacia. Need y col. mostraron variaciones estacionales en el ancho del osteoide (hallazgo histológico distintivo del déficit de vitamina D) y la tasa de aposición mineral, observándose diferencias en el rango de 20-30 ng/ml de 25OHD.⁸ Estos datos fundamentan claramente que el nivel mínimo deseable de 25OHD es de 30 ng/ml, a diferencia del establecido por el comité de expertos del IOM (20 ng/ml) para evitar osteomalacia.

Niveles adecuados de 25OHD en adultos y ancianos

Posición del IOM: el criterio utilizado para definir los requerimientos de vitamina D para la población general son aquellos requeridos

para la salud ósea en términos de mantenimiento de la masa ósea y disminución de su pérdida en la adultez y ancianidad. Para la población general (97,5%), estos objetivos son garantizados con niveles de 25OHD de 20 ng/ml. Concentraciones de 16 ng/ml resultan suficientes para lograr la salud ósea en aproximadamente la mitad de la población. Estos niveles podrían ser alcanzados, y en algunos casos superados, con ingestas de entre 400 y 800 UI/día de vitamina D (recomendaciones realizadas considerando mínima o nula exposición solar), dependiendo de varios factores tales como genética, latitud, pigmentación, uso de protectores solares, diferencias culturales de vestimenta, etcétera.³

Posición de la CMI: en el año 2005, un comité de expertos sugirió que los niveles óptimos de vitamina D son superiores a 30 ng/ml de 25OHD basándose en: 1) óptima absorción intestinal de calcio, 2) supresión de los niveles de PTH, 3) reducción significativa de caídas y fracturas, 4) disminución de la pérdida de masa ósea y mayor densidad mineral ósea.⁹ El grupo de expertos convocados por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos evaluó el tema en el año 2011 y coincidió en establecer como deficiencia los niveles de 25OHD menores de 20 ng/ml y como óptimos aquellos mayores de 30 ng/ml.²

Absorción de calcio

Posición del IOM: el comité, basándose en el análisis de estudios con grandes tamaños de muestras poblacionales, concluyó que la absorción de calcio se alcanzaría con niveles de 25OHD entre 8-20 ng/ml.¹⁰ El comité desestimó el estudio de Heaney y col. citado en las guías sobre evaluación, tratamiento y prevención de deficiencia de vitamina D realizadas por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos, argumentando que dicho estudio carece de una medición directa a

través de pruebas de absorción intestinal de calcio así como también desde el punto de vista estadístico por el tamaño de la muestra poblacional.

Posición de la CMI: considera que el umbral de concentración sérica de 25OHD para alcanzar la máxima absorción de calcio se encuentra entre 30 y 35 ng/ml. Este valor está sustentado por los resultados comunicados por Heaney y col., que estudiaron a mujeres posmenopáusicas con niveles séricos de 25OHD de 20 ng/ml.¹¹ La importancia de este estudio de diseño cruzado radica en el hecho de que se investigan los cambios en la absorción intestinal de calcio siendo los participantes sus propios controles. Cuando, luego de la suplementación con vitamina D, las pacientes alcanzaron niveles promedio de 32 ng/ml de 25OHD, se observó un incremento de la absorción intestinal de calcio en el orden de 45-65%.

Supresión de los niveles de PTH

Posición del IOM: la reducción de los niveles séricos de PTH son alcanzados cuando los niveles séricos de 25OHD se encuentran entre 15 y 50 ng/ml. Este amplio rango obedece a factores individuales tales como edad, etnia, composición corporal, función renal y localización geográfica. Dicha posición se basa en los resultados correspondientes a 14 estudios (metaanálisis) que no avalarían el concepto de que la meseta de los niveles de PTH se alcanzaría cuando la concentración de 25OHD es ≥ 30 ng/ml.

Posición de la CIM: existen estudios publicados en la literatura internacional que comunican que los niveles de PTH presentan una asociación inversa con los niveles de 25OHD y alcanzan una meseta cuando los niveles séricos de 25OHD son superiores a 27-40 ng/ml.¹²⁻¹⁵



Reducción de riesgo de caídas y fracturas

Posición del IOM: rechaza la sugerencia de que la suplementación con vitamina D previene las caídas. Esta conclusión fue alcanzada después que el comité de expertos del IOM volvió a analizar los datos correspondientes a un metaanálisis (2.426 sujetos)¹⁶ de 10 estudios que evaluaron la asociación entre vitamina D y caídas (coeficiente- β = $-0,0087 \pm 0,0056_{ES}$; reducción del riesgo relativo=0,92 para riesgo de caída por cada 4 ng/ml de incremento en los niveles de 25OHD, $p=0,17$). Este reanálisis argumentaría en contra de la relación entre niveles de 25OHD y riesgo de caídas.

En relación con las fracturas, los expertos del IOM rechazan la sugerencia de que niveles de 25OHD superiores a 30 ng/ml deberían ser utilizados como umbral para reducir la incidencia de fracturas. Cuando se analizan los estudios con calcio y vitamina D se observa una reducción del riesgo de fractura entre los adultos mayores. Un estudio caso-control correspondiente al estudio de *Women's Health Initiative*¹⁷ estimó la incidencia de fractura de cadera en relación con los cuartiles de niveles de 25OHD. Observaron un incremento de las fracturas de cadera (OR: 1,71[1,05-2,79] IC 95%) solamente en el menor cuartile de los niveles de 25OHD de 19 ng/ml comparado con el mayor cuartile (28 ng/ml). Sin embargo, cuando el comité de expertos del IOM analiza el trabajo de Avenell y col.¹⁸ que incluye 10 estudios solo con vitamina D, no observa efecto antifractura significativo. En el estudio NHANES,¹⁹ el riesgo de fractura de cadera fue del 60% mayor en el grupo con niveles de 25OHD <16 ng/ml comparado con el grupo >16 ng/ml. La tasa de pérdida ósea en cadera fue de aproximadamente 0,54% por año en aquellos pacientes con niveles de 25OHD inferior a 20 ng/ml comparado con 0,35% por año en el grupo con niveles de 25OHD entre 20-30 ng/ml.

Posición de la CMI: la vitamina D sola o asociada con calcio reduce el riesgo de caída en adultos mayores. Bischoff-Ferrari y col. realizaron un metaanálisis de cinco estudios placebo-control que incluyó a 1.237 participantes que fueron suplementados con vitamina D.²⁰ Se observó una reducción del riesgo de la primera caída en un 22% de la población estudiada. Los niveles de 25OHD en el rango de 16-37 ng/ml estarían asociados con mejor función muscular de miembros inferiores (velocidad de marcha y pararse y sentarse) en adultos mayores. El estudio *Longitudinal Aging Study Amsterdam*²¹ incluyó 1.234 sujetos ≥ 65 años (600 hombres, 634 mujeres). Evaluaron el deterioro de la función muscular en relación con los niveles de 25OHD. La función muscular fue declinando a partir de la disminución de los niveles de 25OHD ≥ 30 ng/ml (OR [95%IC] 1,0 [grupo de referencia]), 20-30 ng/ml (OR [95%IC] 1,56 [0,82-2,97]), 10-20 ng/ml (OR [95%IC] 2,01 [1,06-3,81]) y <10 ng/ml (OR [95%IC] 2,21 [1,00-4,87]). Estos datos permitirían sugerir que concentraciones de 25OHD >30 ng/ml serían favorables para la función muscular.

El análisis del efecto de la suplementación con vitamina D asociado a calcio sobre el riesgo de fractura ha mostrado resultados controvertidos. A favor de su efecto positivo se mencionan los metaanálisis de Bischoff-Ferrari y col.^{22,23} El primero mostró una reducción del riesgo de fractura de cadera del 26% y de fracturas no vertebrales del 23% en mayores de 60 años, efecto que se observó en los estudios que utilizan dosis de vitamina D de 700-800 UI/día y no en aquellos en los que se administraron dosis menores (400 UI/día). El segundo de estos metaanálisis incluyó 8 estudios aleatorizados controlados que evaluaron riesgo de fractura de cadera ($n=40.886$) y 12 sobre fracturas no vertebrales ($n=42.279$) en una población mayor de 65 años. Este demostró que el efecto antifractura aumentaba con la dosis de vitamina D y los niveles de 25OHD alcanzados, siendo efec-

tiva la reducción del riesgo de fractura (15-29%) con niveles de 25OHD >30-40 ng/ml. Otros estudios no han hallado efecto antifractura con la suplementación de vitamina D.²⁴⁻²⁶ Varios de ellos presentaron como limitaciones el bajo cumplimiento de la suplementación con vitamina D (50-60%) y la ausencia de medición de niveles de 25OHD. Cuando se analizaron solo en un subgrupo de participantes, los niveles promedio de 25OHD oscilaron entre 20 y 30 ng/ml.^{24, 26,27}

Los efectos positivos de la vitamina D sobre la homeostasis de calcio, la densidad mineral ósea, la función muscular y la reducción del riesgo de caída tendrían un efecto protector para la disminución del riesgo de fracturas. Los niveles de 25OHD entre 28,4 y 39,6 ng/ml podrían asociarse con una reducción significativa de la tasa de fracturas, siendo los niveles de 25OHD ~30-40 ng/ml eficaces para prevención de fracturas de cadera y no vertebrales.

Sin embargo, el efecto antifractura de vitamina D sola o asociada a calcio es aún un tema controvertido debido a la diversidad de análisis de los diferentes estudios examinados tanto por el IOM como por la CMI.

Dosis de vitamina D

Posición del IOM: para el panel de expertos del IOM, la RDA de vitamina D fue enunciada para obtener niveles 25OHD de suficiencia, definidos como ≥ 20 ng/ml y asumiendo en la población mínima o nula exposición al sol. Dichas RDA son de 600 UI/día (15 μ g/día) para sujetos de 1-70 años y de 800 UI/día (20 μ g/día) para sujetos >70 años. Establecen, por grupo etario, la ingesta máxima tolerable de vitamina D (*tolerable intake level* [UL]) que es aquella que no ocasionaría ningún riesgo: 1.000 UI/día de 0-6 meses, 1.500 UI/día de 6 a 12 meses, 2.500 UI/día de 1 a 3 años, 3.000 UI/día de 4 a 8 años y 4.000 IU en > 8 años, para evitar de efectos adversos como hipercalcemia/hipercalcemia con dosis mayores.

Posición de la CIM: reconoce las RDA recomendadas por el IOM como dosis mínimas de vitamina D (600 UI/día entre 1-70 años y 800 UI/día en >70 años), pero sugieren que dosis de 1.000 IU/día entre 1-18 años y entre 1.500 y 2.000 UI/día para ≥ 19 años y en mujeres embarazadas y lactando serían las mínimas necesarias para alcanzar los niveles óptimos de 25OHD ≥ 30 ng/ml. Sugieren la necesidad de dosis que duplican y/o triplican las RDA, en casos especiales con mayor riesgo de deficiencia vitamina D como obesidad, uso de anticonvulsivantes, glucocorticoides, etc. Coinciden en las dosis establecidas por el IOM como límite superior tolerable, aclarando la necesidad de dosis mayores para corregir la deficiencia de vitamina D: por ejemplo, separan una etapa de corrección de la deficiencia que varía entre 2.000 UI/día o 50.000 UI/semana durante un período de 6 semanas entre 0 y 18 años, seguida de dosis de mantenimiento de 400-1.000 UI/día entre 0-1 año, 600-1.000 UI/día entre 1-18 años y 1.500-2.000 UI/día en >18 años.

Conclusiones

La evidencia científica avala el papel fundamental que tiene la vitamina D en la salud ósea. La posición conservadora del IOM con respecto a niveles de 25OHD de 20 ng/ml es apropiada pero no científicamente defendible. Para la CMI, la posición conservadora del IOM sobre las recomendaciones de vitamina D no toma en consideración toda la evidencia científica disponible. El nivel mínimo deseable de 25OHD mayor de 30 ng/ml estaría fundamentado por estudios epidemiológicos y clínicos aleatorizados. Dos de las tres autoras del presente artículo hemos colaborado en la redacción de la *Guía Práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología: Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D*.²⁸ Por lo tanto coincidimos con los puntos básicos y consideramos como óptimos los niveles de 25OHD >30 ng/ml, insuficientes entre 20 y 29 ng/ml,



deficientes entre 10 y 19 ng/ml y de deficiencia severa los menores de 10 ng/ml, basados en los parámetros estudiados para una adecuada salud ósea (valor requerido para evitar la elevación de PTH con su efecto deletéreo sobre la masa ósea, favorecer una adecuada función muscular y prevenir fracturas osteoporóticas y caídas). Aconsejamos en pacientes con deficiencia de vitamina D dos etapas de tratamiento: 1) corrección del déficit de vitamina D durante un período de 2-3 meses con dosis entre 2.000 y 5.000 UI/día, 50.000UI/ semana o 100.000 UI cada 15 días (consideramos insuficientes las dosis de 800 UI/día en pacientes con deficiencia de vitamina D para alcanzar niveles adecuados en corto plazo)^{29,30} y 2) mantenimiento de los niveles adecuados con dosis diarias entre 800-2.000 UI, o intermitente de 100.000 UI mensual, bimestral o trimestral. Idealmente se

sugiere monitorizar la respuesta al tratamiento con verificación de los niveles alcanzados a los tres meses de la etapa de corrección y su mantenimiento por medición específica de niveles de 25OHD. Si se administran dosis intermitentes, se aconseja la utilización de colecalciferol (vitamina D₃) mientras que, en dosis diarias, se puede utilizar tanto vitamina D₂ como D₃. Futuros estudios aleatorizados controlados son necesarios para definir el nivel adecuado de 25OHD y la dosis requerida particularmente en los adultos mayores para reducir el riesgo de caídas y fracturas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: junio de 2013.

Aceptado: julio de 2013)

Referencias

1. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. 2011.
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari A, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1011-30.
3. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1146-52.
4. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/l (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:681-91.
5. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess* 2007; 158:1-235.
6. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116:634-9.
7. Priemel M, Von Demarsh C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25:305-12.
8. Need AG, Horowitz M, Morris HA, Moore R,

- Nordin C. Seasonal change in osteoid thickness and mineralization lag time in ambulant patients. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 757-76.
9. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16:713-6.
 10. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, Nordin BE. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1859-63.
 11. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22:142-6.
 12. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Menunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7:437-43.
 13. Oliveri MB, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in elderly people living at home in Argentina. *E J Clin Nutr* 2004; 58; 337-42.
 14. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Has D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter: EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1129-33.
 15. Holick MG, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3215-24.
 16. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009; 339:b3692.
 17. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008; 149:242-50.
 18. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and Vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD000227.
 19. Looker AC, Mussolino ME. Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults. *J Bone Miner Res* 2008; 23:143-50.
 20. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett W, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1999-2006.
 21. Wicherts IS, Van Schoor NM, Boeke AJP, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2058-65.
 22. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wrong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention by vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:2257-64.
 23. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wrong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *JAMA* 2009; 169:551-61.
 24. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium or Vitamin D. RECORD): A randomized placebo. Controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1621-8.
 25. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomized controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D₃) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330:1003-8.
 26. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83.
 27. Lai JKC, Lucas RM, Clements MS, Roddam AW, Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Public Health* 2010; 10:331-47
 28. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Diagnóstico, prevención y trata-



- miento de la hipovitaminosis D. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2013; 50:140-56.
29. Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, Somoza J, Oliveri B. Hipovitaminosis D en mujeres mayores de 65 años: efecto de la administración de tres dosis diferentes de vitamina D₂ sobre la función y fuerza muscular. *Revista Argentina de Rehabilitación* 2010; 5(1):30-5.
30. Seijo M, Mastaglia SR, Brito G, Somoza J, Oliveri B. ¿Es equivalente la suplementación diaria con Vitamina D₂ o D₃ en adultos mayores? *Medicina (B Aires)* 2012; 72:195-200.
31. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18-28.